

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl gungsschrift
⑪ DE 3231 400 A 1

⑤① Int. Cl. 3:
A 61 L 15/06
A 61 L 15/03

⑳ Aktenzeichen:
㉔ Anmeldetag:
㉕ Offenlegungstag:

P 32 31 400.0
24. 8. 82
10. 3. 83

③④ Unionspriorität: ③② ③③ ③①

27.08.81 JP P134888-81

27.08.81 JP P134889-81

⑦② Erfinder:

Otsuka, Saburo; Ito, Yuusuke; Yoshikawa, Toshiyuki;
Tokua, Shoichi, Ibaraki, Osaka, JP

⑦① Anmelder:

Nitto Electric Industrial Co., Ltd., Ibaraki, Osaka, JP

⑦④ Vertreter:

Schönwald, K., Dr.-Ing.; Fues, J., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
von Kreisler, A., Dipl.-Chem.; Keller, J., Dipl.-Chem.;
Selting, G., Dipl.-Ing.; Werner, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 5000 Köln

Behördeneigentum

⑤④ Selbsthaftendes medizinisches Verbundpräparat

Ein selbsthaftendes, aus mehreren Schichten bestehendes medizinisches Präparat umfaßt eine selbstklebende Schicht einer makromolekularen Substanz und eine dieser Schicht einer makromolekularen Substanz benachbarte Polymerisat-Schicht sowie eingearbeitet in diese Schichten Arzneimittel und Adjuvans, die jeweils aus der Schicht, in die sie ursprünglich eingearbeitet wurden, in die andere Schicht hineinzuwandern vermögen, wobei das Adjuvans zur Erhöhung der Arzneimittel-Absorption befähigt ist. Mit Hilfe eines derartigen Präparats kann die Arzneimittel-Menge pro Volumeneinheit vergrößert werden. (32 31 400)

DE 3231 400 A 1

DE 3231 400 A 1

VON KREISLER

SCHÖNWALD

EISHÖLD

FUES

3231400

VON KREISLER

KELLER

SELTING

WERNER

Nitto Electric
Industrial Co., Ltd.
Osaka, Japan.

PATENTANWÄLTE

Dr.-Ing. von Kreisler † 1973
Dr.-Ing. K. Schönwald, Köln
Dr.-Ing. K. W. Eishold, Bad Soden
Dr. J. F. Fues, Köln
Dipl.-Chem. Alek von Kreisler, Köln
Dipl.-Chem. Carola Keller, Köln
Dipl.-Ing. G. Selting, Köln
Dr. H.-K. Werner, Köln

DEICHMANNHAUS AM HAUPTBAHNHOF

D-5000 KÖLN 1

23. August 1982

AvK/GF 1169

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Selbsthaftendes medizinisches Verbundpräparat, dadurch gekennzeichnet,
 - (1) daß es mindestens zwei Schichten umfaßt, nämlich eine Schicht einer makromolekularen Substanz mit Selbstklebefähigkeit bei gewöhnlicher Temperatur und eine dieser Schicht einer makromolekularen Substanz benachbarte Polymerisat-Schicht,
 - (2) daß mindestens eine der beiden Schichten der makromolekularen Substanz und des Polymerisats mindestens ein perkutan absorbierbares Arzneimittel und die andere mindestens ein Adjuvans enthält, das zur Erhöhung der perkutanen Arzneimittel-Absorption befähigt ist, und
 - (3) daß das Arzneimittel und das Adjuvans jeweils in die benachbarte Schicht der makromolekularen Schicht bzw. der Polymerisat-Schicht zu wandern vermögen.

24.08.83

3231400

- 2 -

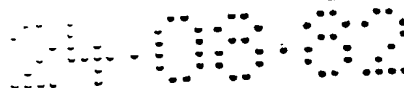
2. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich in einem Zustand befindet, in dem jede Schicht das Arzneimittel und das Adjuvans enthält.
3. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich in einem Zustand befindet, in dem eine der Schichten das Arzneimittel und das Adjuvans und die andere entweder das Arzneimittel oder das Adjuvans enthält.
4. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymerisat-Schicht mindestens 10 Gew.-% eines Polymerisats mit einer Glasübergangstemperatur, die nicht niedriger ist als -50°C , enthält.
5. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymerisat mit einer Glasübergangstemperatur, die nicht niedriger ist als -50°C , mindestens ein aus der aus Polyvinylacetat, Copolymerisaten aus Vinylacetat und einem mit diesem copolymerisierbaren Comonomeren sowie Alkoxy-(meth)acrylat enthaltenden Polymeren bestehenden Gruppe ausgewähltes Polymerisat ist.
6. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht der makromolekularen Substanz aus einer makromolekularen Substanz mit einer Glasübergangstemperatur von -70°C bis -10°C hergestellt ist.
7. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die makromolekulare Substanz mit einer Glasübergangstemperatur von -70°C bis -10°C ein Acryl-Copolymerisat ist.

24.08.88

3231400

- 3 -

8. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Acryl-Copolymerisat ein mindestens 50 Gew.-% eines Alkyl-(meth)acrylats enthaltendes Acryl-Copolymerisat ist, wobei der Mittelwert der Zahlen der in der Alkyl-Gruppe des Alkyl-(meth)acrylats enthaltenen Kohlenstoff-Atome nicht kleiner als 4 ist.
9. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das (Meth)Acryl-Copolymerisat zusammengesetzt ist aus mindestens 50 Gew.-% eines Alkyl-(meth)acrylats, nicht mehr als 20 Gew.-% eines mit dem Alkyl-(meth)acrylat copolymerisierbaren funktionellen Monomeren und nicht mehr als 40 Gew.-% eines mit dem genannten Ester copolymerisierbaren Vinylester-Monomeren.
10. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt des Arzneimittels 0,1 bis 20 Gew.-% und der Gehalt des Adjuvans 1 bis 30 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Schichten der makromolekularen Substanz und des Polymerisats, betragen.
11. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Schicht der makromolekularen Substanz eine Dicke von 5 bis 500 µm und die Polymerisat-Schicht eine Dicke von 10 bis 1 000 µm besitzen.
12. Medizinisches Verbundpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine im wesentlichen für das Arzneimittel und das Adjuvans undurchlässige Folie oder dünne Platte auf der einen Seite der Polymerisat-Schicht angeordnet sind.



3231400

- 4 -

Selbsthaftendes medizinisches Verbundpräparat

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues selbsthaftendes medizinisches Verbundpräparat. Sie betrifft insbesondere ein aus mehreren Schichten bestehendes selbsthaftendes medizinisches Verbundpräparat, das befähigt ist, die Arzneimittel-Zufuhr durch die Haut pro
5 Flächeneinheit zu vergrößern und eine wirksamere perkutane Arzneimittel-Absorption zu erzeugen.

Verschiedenartige selbsthaftende medizinische Verbundpräparate für eine perkutane Absorption von Arzneimitteln wurden bisher vorgeschlagen. Sie umfassen eine das
10 Arzneimittel enthaltende Schicht einer makromolekularen Substanz mit Selbstklebefähigkeit bei gewöhnlicher Temperatur und ein Trägerelement für diese.

Bei neueren Versuchen zur Sicherstellung der pharmakologischen Einwirkung eines Arzneimittels oder zur Steigerung der Arzneimittel-Menge, die pro Flächeneinheit dem Körper zugeführt werden kann, wurde der Weg beschritten, das Arzneimittel in eine solche selbstklebende makromolekulare Substanz in einer Übersättigungsmenge einzuarbeiten. Die Einarbeitung eines solchen
15 Arzneimittel-Überschusses wirft jedoch das Problem auf, daß das Arzneimittel an der Oberfläche der Schicht der makromolekularen Substanz auskristallisiert, wodurch die Selbstklebefähigkeit in ausgeprägter Weise vermindert wird.
20
25

Weitere Versuche zur Erhöhung der Arzneimittel-Menge pro Flächeneinheit bedienen sich einer Vergrößerung der

24.08.82

3231400

- 5 -

Dicke der Schicht der makromolekularen Substanz, während die eingearbeitete Arzneimittel-Menge auf eine Konzentration vermindert wird, bei der die Löslichkeits-Grenzwerte nicht überschritten werden. Trotzdem
5 bleiben noch Probleme bestehen. Beispielsweise kann die Herbeiführung einer ausreichenden Arzneimittel-Wirkung wegen der unzureichenden Arzneimittel-Menge pro Flächeneinheit nicht erwartet werden, oder eine gesteigerte Haftfestigkeit auf der Haut verursacht Schmerzen
10 beim Abziehen, oder die makromolekulare Substanz sikkert oft aus dem Trägerelement heraus.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein neues Verbundpräparat verfügbar zu machen, bei dem eine Kristallisation des Arzneimittels in der Schicht der makromolekularen Substanz verhindert werden kann und mittels
15 dessen eine erhöhte Menge eines Arzneimittels pro Einheitsfläche der Haut zugeführt werden kann. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß in das Verbundpräparat ein Adjuvans eingearbeitet wird, das
20 befähigt ist, die perkutane Arzneimittel-Absorption zu steigern, ohne daß die Dicke der Schicht der makromolekularen Substanz vergrößert wird oder die Notwendigkeit einer erhöhten Arzneimittel-Konzentration gegeben ist.

Eine andere Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es,
25 ein neues Verbundpräparat verfügbar zu machen, bei dem eine verbesserte perkutane Absorption, Diffusion und Löslichkeit des Arzneimittels erreicht werden. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß eine erhöhte Menge pro Volumeneinheit des zur Steigerung der
30 perkutanen Arzneimittel-Absorption befähigten Adjuvans eingearbeitet wird, wobei sich jedoch eine Kristallisation des Adjuvans verhindern läßt.

4 08 80

3231400

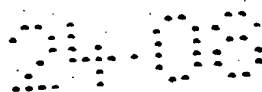
- 6 -

5 Eine dritte Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein neues Verbundpräparat verfügbar zu machen, bei dem die Geschwindigkeit der Äußerung der Arzneimittel-Aktivität, die Dauer der Wirksamkeit und andere Faktoren sich relativ willkürlich steuern lassen.

Weitere Ziele und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden aus der nachstehenden Beschreibung und den folgenden Beispielen deutlich.

10 Die erfindungsgemäße Lösung der vorstehend benannten Aufgaben erfolgt mit Hilfe eines Verbundpräparats, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es mindestens zwei Schichten umfaßt, nämlich eine Schicht einer makromolekularen Substanz mit Selbstklebefähigkeit bei gewöhnlicher Temperatur und eine dieser Schicht einer makromolekularen Substanz benachbarte Polymerisat-Schicht, daß
15 mindestens eine der beiden Schichten der makromolekularen Substanz und des Polymerisats mindestens ein perkutan absorbierbares Arzneimittel und die andere mindestens ein Adjuvans enthält, das zur Erhöhung der perkutanen Arzneimittel-Absorption befähigt ist, und daß das
20 Arzneimittel und das Adjuvans jeweils in die benachbarte Schicht der makromolekularen Schicht bzw. der Polymerisat-Schicht zu wandern vermögen.

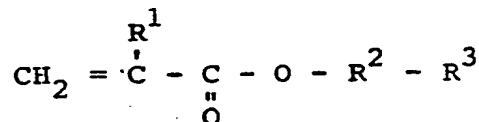
25 Bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung muß die Polymerisat-Schicht nur den Bedingungen genügen, daß sie in angemessener Weise mit dem Arzneimittel und dem Adjuvans verträglich ist, daß sie die Diffusion und Wanderung des Arzneimittels und des Adjuvans, die sich mit ihr in Berührung befinden, ermöglicht und daß sie in Form einer Folie oder einer dünnen
30



3231400

- 7 -

Platte vorliegt. Weitere besondere Bedingungen braucht die genannte Schicht nicht zu erfüllen. Vorzugsweise ist sie jedoch eine Folie (bevorzugt mit einer Dicke von etwa 10 bis 1 000 µm) aus einem Polymeren oder Copolymeren mit einer Glasübergangstemperatur (Tg), die nicht niedriger als -50°C ist und bevorzugt bei -45°C bis +75°C sowie praktisch bei -40°C bis +45°C liegt, oder einem Polymeren-Gemisch, das mindestens 10 Gew.-% eines solchen Polymeren oder Copolymeren enthält. Beispiele für die genannten Polymeren oder Copolymeren sind Polyvinylacetat, Copolymerisate aus Vinylacetat und einem mit diesem copolymerisierbaren Monomeren sowie Alkoxy-(meth)acrylat enthaltende Polymerisate. Zu den mit Vinylacetat copolymerisierbaren Monomeren zählen Ethylen, Acrylsäureester und Methacrylsäureester. Das Alkoxy-(meth)acrylat besitzt die folgende Formel



in der R¹ ein Wasserstoff-Atom oder eine Methyl-Gruppe ist, R² eine Alkylen-Gruppe mit 2 bis 18 Kohlenstoff-Atomen oder eine Gruppe der Formel {O-CH₂-CH₂}_n ist, worin n 1 bis 30 ist, und R³ eine Alkoxy-Gruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoff-Atomen ist.

Diesem Polymerisat kann ein natürlicher Kautschuk, ein synthetischer Kautschuk wie Silicon-Kautschuk, Polyisobutylene-Kautschuk, Chloropren-Kautschuk oder Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymerisat-Kautschuk oder ein synthetisches Harz wie ein Polyacryl-, Polyurethan- oder Polyolefin-Harz zugesetzt werden. Die zugesetzten

Mengen eines solchen natürlichen und/oder synthetischen Kautschuks und/oder synthetischen Harzes sollten 90 Gew.-% nicht überschreiten. Das erhaltene Polymerisat-Gemisch sollte vorzugsweise ein Tg besitzen, das nicht
5 niedriger als -50°C ist.

Wenn Tg nicht niedriger als -50°C ist, erlaubt das Polymerisat in seinem Inneren einen erhöhten Grad der Diffusion des Arzneimittels und des Adjuvans und damit auch ein erhöhtes Maß der Wanderung von Arzneimittel
10 und Adjuvans, wird jedoch durch die Einarbeitung von Adjuvans, Arzneimittel etc. nicht in seiner physikalischen Festigkeit beeinträchtigt. Das Polymerisat besitzt eine ausgezeichnete Flexibilität und verursacht kaum Hautreizungen und wird deshalb bevorzugt.

15 Die Schicht aus dem im Vorstehenden beschriebenen Polymerisat wird vorzugsweise, auf einer Seite derselben, durch eine Folie oder dünne Platte gestützt, die im wesentlichen undurchlässig für das Arzneimittel und das Adjuvans ist, wodurch das Verbundpräparat die Eigen-
20 schaft erhält, selbsttragend zu sein. Die Folie oder dünne Platte besteht beispielsweise aus Polyacrylat, Polyethylen, Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisat-Verseifungsprodukt, Polypropylen, Polyvinylidenchlorid, Polyester, Polyamid, Cellophan oder Metallfolie.

25 Die makromolekulare Substanz muß unter anderem Selbstklebefähigkeit bei gewöhnlicher Temperatur besitzen, die Haftung des Präparats auf der Haut für eine bestimmte Zeitspanne sicherstellen, in angemessener Weise mit dem Arzneimittel und mit dem Adjuvans verträglich
30 sein, die Diffusion und Wanderung des mit ihr in Berüh-

5 rung befindlichen Arzneimittels und Adjuvans ermöglichen und die Abgabe des Arzneimittels und Adjuvans ermöglichen. Weiteren speziellen Einschränkungen unterliegt die Substanz nicht. Jedoch ist ein synthetisches Harz und/oder ein Kautschuk mit einem Tg von -70°C bis -10°C eine bevorzugte makromolekulare Substanz.

10 Wenn die makromolekulare Substanz ein Tg aufweist, das nicht niedriger als -70°C ist, besitzt die Grundmasse eine erhöhte Formbeständigkeit, hinterläßt keinen Rückstand auf der Haut und ruft zum Zeitpunkt der Ablösung von der Haut keine Hautreizung hervor, so daß sie dementsprechend bevorzugt wird. Mit Rücksicht auf eine Verbesserung des Haftvermögens auf der Haut ist es wünschenswert, daß Tg der makromolekularen Substanz nicht
15 höher als -10°C ist.

Der besonders zu bevorzugende Bereich für Tg reicht von -55°C bis -18°C . Eine makromolekulare Substanz mit einem Tg innerhalb des Bereichs von -70°C bis -10°C kann aus der aus den folgenden synthetischen Harzen und
20 Kautschuken bestehenden Gruppe gewählt werden.

Die synthetischen Harze umfassen Polyvinylalkylether, Poly(meth)acrylat, Polyurethan, Polyester, Polyamid, Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisat etc..

25 Die Kautschuke umfassen Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymerisat-Kautschuk, Styrol-Butadien-Kautschuk, Polybuten-Kautschuk, Polyisopren-Kautschuk, Butyl-Kautschuk, Silicon-Kautschuk, natürlichen Kautschuk etc..

Falls mit einem einzigen Glied jeder der vorstehenden Untergruppen ein angestrebter Tg-Wert nicht erhalten

werden kann, kann das betreffende Glied in Kombination mit einem Glied der anderen Untergruppe verwendet werden, oder ein wohlbekannter Zusatzstoff kann hinzugefügt werden, um Tg auf einen geforderten Wert einzustellen.

Eingehende Untersuchungen seitens der Anmelderin haben ergeben, daß Acryl-Copolymerisate die am meisten zufriedenstellenden makromolekularen Substanzen sind, weil sie die vorgenannten Bedingungen in bezug auf feste Haftung, Verträglichkeit, Lösevermögen und Abgabevermögen in besonders zuverlässiger Weise und aufgrund eines relativ einfachen Herstellungsvorgangs zu erfüllen vermögen.

Bevorzugte Acryl-Copolymerisate besitzen die nachstehenden Zusammensetzungen.

Die bezeichneten Copolymerisate sind mindestens 50 Gew.-% eines Alkyl(meth)acrylats enthaltende Acryl-Copolymerisate, in denen der Mittelwert der Zahlen der in der Alkyl-Gruppe enthaltenen Kohlenstoff-Atome nicht kleiner als 4 ist. Der "Mittelwert der Zahlen der Kohlenstoff-Atome", wie er hier verwendet wird, bezeichnet das gewichtete Mittel der Zahl der in den Ester-Struktureinheiten enthaltenen Kohlenstoff-Atome, wenn zwei oder mehr Alkylester, die sich in der Zahl der Kohlenstoff-Atome in der Alkyl-Struktureinheit unterscheiden, verwendet werden. Die bevorzugte Zahl der Kohlenstoff-Atome in der Alkyl-Struktureinheit beträgt 2 bis 12.

Die bezeichneten Copolymerisate sind vorteilhaft in bezug auf ihre feste Haftung auf der Haut und ihr Löse-

vermögen für das Arzneimittel und das Adjuvans. Sie rufen kaum Hautreizung hervor und halten das Arzneimittel und das Adjuvans stabil.

Die oben beschriebenen Copolymeren umfassen auch Copolymerisate eines Alkyl(meth)acrylats mit einem funktionellen Monomeren, das mit jenen Copolymerisierbar ist. Ein derartiges Monomer wird in einer Menge von 0 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise von 0,5 bis 15 Gew.-%, eingesetzt. Zu den funktionellen Monomeren zählen Acrylsäure, Methacrylsäure, Maleinsäure, Maleinsäureanhydrid, Itaconsäure, Acrylamid, Methacrylamid, Acrylnitril, Glycidylacrylat, Hydroxyalkylacrylat, Alkoxyacrylat etc..

Da der innere Zusammenhalt der Copolymerisate durch Änderung der zugesetzten Anteile des genannten Monomeren verändert werden kann, lassen sich die Geschwindigkeiten der Abgabe oder die abgegebenen Mengen des Arzneimittels und des Adjuvans aus dem Grundmaterial heraus steuern. Weiterhin läßt sich das hydrophile Verhalten der Copolymerisate durch die Wahl eines geeigneten Monomeren steigern. Beispielsweise kann das hydrophile Verhalten dadurch gesteigert werden, daß das Gewichtsverhältnis von Octylacrylat zu Acrylsäure bei deren Copolymerisation von 95 : 5 bis auf 85 : 15 verändert wird.

Das hydrophile Verhalten kann weiter auch dadurch gesteigert werden, daß Ethylacrylat an Stelle des genannten Octylacrylats eingesetzt wird.

Die oben beschriebenen Copolymeren umfassen weiterhin auch Copolymerisate eines Alkyl(meth)acrylat mit einem

damit copolymerisierbaren Vinylester-Monomeren in einer Menge von 0 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise von 10 bis 30 Gew.-%. Das Arzneimittel und das Adjuvans sind in den Copolymerisaten, die solche Monomeren enthalten, in
5 hohem Maße löslich. Beispiele für ein solches Vinylester-Monomer sind Vinylacetat und Vinylpropionat.

Im Hinblick auf die vorstehenden Feststellungen ist leicht verständlich, daß solche Acryl-Copolymerisate, die hauptsächlich aus mindestens 50 Gew.-% eines Alkyl-
10 (meth)acrylats, 0 bis 20 Gew.-% des vorstehend beschriebenen, damit copolymerisierbaren funktionellen Monomeren und 0 bis 40 Gew.-% des vorstehend beschriebenen, mit dem vorgenannten Ester copolymerisierbaren Vinylester-Monomeren zusammengesetzt sind, als makro-
15 molekulare Substanzen, die den Träger für das Adjuvans und das Arzneimittel bilden, geeignet sind.

Zur weiteren Verbesserung der Formbeständigkeit oder des Haftvermögens oder zur gesteuerten Abgabe des Arzneimittels können die oben beschriebene Schicht der
20 makromolekularen Substanz und die Polymerisat-Schicht jeweils vernetzt werden, beispielsweise unter Einsatz eines chemischen Vernetzungsmittels oder durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht oder mit Elektronenstrahlen.

25 Als "Adjuvans" wird eine Substanz bezeichnet, die befähigt ist, die perkutane Absorption des Arzneimittels direkt oder indirekt zu erhöhen. Das Adjuvans, das direkt eine erhöhte perkutane Absorption verursacht, ist beispielsweise ein absorptionsförderndes Mittel, das
30 die Funktion besitzt, die hornartige Schicht (Haut) mit

Wasserrückhaltevermögen zu versehen, die Quellung oder Härtung der hornartigen Schicht zu beschleunigen, die Benetzbarkeit der hornartigen Schicht zu erhöhen und/oder die Poren der Haut zu öffnen. In vielen Fällen
5 kann eine Substanz mehrere dieser Funktionen besitzen.

Das Adjuvans, das die perkutane Absorption indirekt fördert, ist beispielsweise eine Substanz, die befähigt ist, eine erhöhte Diffusion des Arzneimittels in jeder Schicht herbeizuführen oder die Löslichkeit des Arzneimittels in jeder Schicht zu erhöhen.
10

Beispiele für ein Adjuvans, das die perkutane Absorption indirekt erhöht, sind flüssiges Paraffin, Vaseline, Lanolin, Olivenöl, Glycerin, Benzylalkohol, Butylbenzoat, Isopropylmyristat, Octanol, 1,3-Butandiol,
15 (Poly)propylenglycol, Poly(ethylenglycol), andere Alkohole und oberflächenaktive Mittel sowie Oligomere wie niedermolekulares (Zahlenmittel des Molekulargewichts nicht größer als 30 000) Polyacrylat, Polymethacrylat und Polyvinylether.

Beispiele für ein Adjuvans, das die perkutane Absorption direkt erhöht, sind Dimethylsulfoxid, Dodecylsulfoxid, Methyloctylsulfoxid, Dimethyldecylphosphoxid, Mono- oder Diethylacetamid, N-Hydroxyethylactamid, Dimethylacetamid, N,N-Dimethyldodecamid, Dimethylformamid, Diethyltoluamid, Tetrahydrofurfurylalkohol, Tetrahydrofuran, Sorbit, Dodecylpyrrolidon, Methylpyrrolidon, Harnstoff, Diethyladipat, Squalen, acetyliertes Lanolin, Cetylactat, Dioctylsebacat, ethoxylierter Stearylalkohol, Lanolinsäure, Lanolinylalkohol, höhere
25 Fettalkohole, Salicylsäure, flüssiges Paraffin, Vase-
30

- line, Aminosäuren, Protease, Methylnicotinat, 1-Menthol, Campher, Salocoll, Natriumlaurylsulfat, Natriumlaurat, Stearin, Glycerinstearat, Triglyceride höherer Fettsäuren, Polyoxyalkylenglycol, Fettsäuremono- oder diethanolamid, Ethylenglycolmonoethylether, Polyoxypropylenalkylether, höhere Alkylsulfon etc..

- Das Arzneimittel kann ein beliebiges Arzneimittel sein, sofern es in einer therapeutisch wirksamen Konzentration, allein oder mit der Unterstützung eines die perkutane Absorption fördernden Mittels (Adjuvans), perkutan absorbierbar ist. Es unterliegt ansonsten keinerlei besonderen Beschränkungen. Dementsprechend sind solche Arzneimittel, neben anderen, die folgenden:

- a) Corticoide:
Hydrocortison, Prednisolon, Paramethason, Beclomethasonpropionat, Flumethason, Betamethason, Dexamethason, Triamcinolon, Triamcinolonacetamid, Fluocinolon, Fluocinolonacetamid, Fluocinolonacetamidacetat, Clobetasolpropionat etc.;
- b) Analgetica und antiinflammatorische Mittel:
Acetaminophen, Mefenamsäure, Flufenamsäure, Indomethacin, Diclofenac, Alclofenac, Oxyphenbutazon, Phenylbutazon, Ibuprofen, Flurbiprofen, Salicylsäure, 1-Menthol, Campher, Kombinationen aus diesen etc.;
- c) Hypnotika und Sedativa:
Barbiturate wie Phenobarbital, Amobarbital und Cyclobarbital etc.;
- d) Tranquilizer:
Fluphenazin, Thioridazin, Benzodiazepine (z.B. Diazepam, Lorazepam, Flunitrazepam), Chlorpromazin etc.;
- e) Antihypertonische Mittel:
Clonidin, Kallikrein etc.;

- f) Hypotensive und diuretische Mittel:
Hydrothiazid, Bendroflumethiazid etc.;
- g) Antibiotika:
5 β-Lactam-Antibiotika (Penicilline und Cephalospori-
ne), Oxytetracyclin, Fradiomycinsulfat, Erythromy-
cin, Chloramphenicol etc.;
- h) Anästhetika:
Lidocain, Benzocain, Ethylaminobenzoat etc.;
- i) Antibakterielle Mittel:
10 Nitrofurazon, Nystatin, Acetosulfamin, Clotrimazol
etc.;
- j) Antifungöse Mittel:
Pentamycin, Amphotericin B, Pyrrolnitrin, Clotrima-
zol etc.;
- 15 k) Vitamine:
Vitamin A, Ergocalciferol, Cholecalciferol, Octoti-
amin, Riboflavinbutyrat etc.;
- l) Epileptica:
Nitrazepam, Meprobamat etc.;
- 20 m) Koronar-Vasodilatoren:
Nitroglycerin, Nifedipin, Dipyridamol, Isosorbiddi-
nitrat, Erythrittetranitrat, Pentaerythrittetranit-
trat etc. und
- n) Antihistaminika:
25 Diphenhydramin-hydrochlorid, Chlorpheniramin, Diphe-
nylimidazol etc..

Erforderlichenfalls können diese Arzneimittel in Form von Kombinationen aus zweien oder mehreren dieser Mit-
tel angewandt werden.

- 30 Weiterhin kann auch ein Füllstoff zur Erhaltung der
Formbeständigkeit der Schicht der makromolekularen Sub-



3231400

- 16 -

stanz als fakultativer Bestandteil formuliert werden. Kleine Mengen üblicher Zusatzstoffe, etwa eines die Klebfähigkeit vermittelnden Harzes und eines Erweichungsmittels, können ebenfalls der erwähnten Schicht
5 zugesetzt werden.

Zu den Füllstoffen zählen feinteiliges Siliciumdioxid, Titanweiß, Calciumcarbonat etc.. Der Füllstoff kann in einer Menge von nicht mehr als 30 Gew.-%, bezogen auf die Zusammensetzung, zugesetzt werden. Die Klebfähig-
10 keit vermittelnde Harze sind unter anderen Colophonium, hydriertes Colophonium, Colophoniumester, Polyterpenharz, aliphatisches oder aromatisches Petrolharz, Cumaron-Inden-Harz, Xyloharz, Terpen-Phenol-Harz etc..

Zu den Erweichungsmitteln gehören Polybuten, Abietylalkohol, flüssiges Paraffin, Harzöl etc..
15

Die Menge des Arzneimittels, die in dem Präparat gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten sein sollte, hängt von der Art des betreffenden Arzneimittels, dessen Löslichkeit in der makromolekularen Substanz und in dem
20 Polymerisat, der Dicke jeder der Schichten und anderen Faktoren ab. Im allgemeinen beträgt die Menge etwa 0,1 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der beiden Schichten. Das Adjuvans wird im allgemeinen in einer Menge von 1 bis
25 30 Gew.-%, vorzugsweise von 3 bis 20 Gew.-%, ebenfalls bezogen auf das Gesamtgewicht der beiden Schichten, verwendet.

Die Schicht der makromolekularen Substanz weist im allgemeinen eine Dicke von 5 bis 500 μm , vorzugsweise

von 20 bis 200 μm , auf, und die Polymerisat-Schicht besitzt im allgemeinen eine Dicke von 10 bis 1 000 μm , vorzugsweise von 30 bis 500 μm .

Die Schicht der makromolekularen Substanz wird entweder
5 auf der gesamten Polymerisat-Schicht oder nur auf einem Teil derselben ausgebildet.

Das Präparat gemäß der vorliegenden Erfindung wird beispielsweise dadurch hergestellt, daß eine Schicht der makromolekularen Substanz bildende Zusammensetzung
10 direkt auf die Polymerisat-Schicht aufgebracht wird, oder dadurch, daß zuvor eine Schicht der makromolekularen Substanz auf einer Antihalt-Unterlage gebildet und diese Schicht anschließend zur Laminierung auf die Polymerisat-Schicht übertragen wird.

Da das Präparat gemäß der vorliegenden Erfindung das Arzneimittel und das Adjuvans jeweils in den betreffenden verschiedenen Schichten enthält, kann das Präparat im Vergleich zu dem Fall, in dem Arzneimittel und Adjuvans in einer einzigen Schicht enthalten sind, größere
20 Mengen an Arzneimittel und an Adjuvans enthalten. Auch wenn die Schicht der makromolekularen Substanz oder die Polymerisat-Schicht das Arzneimittel in einer Menge enthält, die die Löslichkeitsgrenze überschreitet, kann das überschüssige Arzneimittel in die Polymerisat-
25 Schicht bzw. Schicht der makromolekularen Substanz hinein wandern, bevor seine Kristallisation stattfindet. Eine derartige Wanderung kann naturgemäß auch dann stattfinden, wenn die Menge des Arzneimittels unterhalb der Löslichkeitsgrenze liegt.

In ähnlicher Weise wandert auch das Adjuvans aus der Schicht, in der es ursprünglich enthalten ist, in die andere Schicht, und zwar nicht nur in dem Fall, in dem es in einer die Löslichkeitsgrenze überschreitenden Menge zugesetzt wurde, sondern auch dann, wenn die zugesetzte Menge unterhalb der Löslichkeitsgrenze liegt.

Dies hat zur Folge, daß in dem Präparat gemäß der vorliegenden Erfindung weder das Arzneimittel noch das Adjuvans auskristallisieren können.

Das Verbundpräparat gemäß der vorliegenden Erfindung wird auf die Haut an einer geeigneten Stelle aufgebracht, an der das in der Schicht der makromolekularen Substanz befindliche Arzneimittel allmählich durch die Haut hindurch absorbiert wird und gleichzeitig das Adjuvans zum Teil absorbiert wird und zum Teil wandert. Die hierdurch bewirkte Veränderung der Adjuvans- und Arzneimittel-Mengenanteile in der Schicht der makromolekularen Substanz löst hinwiederum die Zufuhr von Arzneimittel und Adjuvans aus der Polymerisat-Schicht in die Schicht der makromolekularen Substanz hinein aus, so daß dadurch die Verluste an Arzneimittel und Adjuvans ausgeglichen werden. Die hierdurch erzielbaren Wirkungen entsprechen wesentlichen Steigerungen der Mengen Arzneimittel und Adjuvans pro Flächeneinheit des Verbundpräparats.

Dementsprechend kann ein schnell wirkendes Verbundpräparat dadurch erhalten werden, daß die Bedingungen erfüllt werden, daß die Löslichkeit des Arzneimittels in der Schicht der makromolekularen Substanz erheblich größer ist als die Löslichkeit des Arzneimittels in der

3231400

3231400

- 19 -

Polymerisat-Schicht und daß die Dicke der Schicht der makromolekularen Substanz geringer ist als die Dicke der Polymerisat-Schicht. Ein langsam wirkendes Verbundpräparat kann dadurch erhalten werden, daß die Löslichkeit des Arzneimittels in der Schicht der makromolekularen Substanz erheblich kleiner ist als die Löslichkeit des Arzneimittels in der Polymerisat-Schicht und daß die Dicke der Schicht der makromolekularen Substanz geringer ist als die Dicke der Polymerisat-Schicht.

5

10 Weiterhin kann ein schnell und über lange Zeit hinweg wirkendes Verbundpräparat dadurch erhalten werden, daß das Arzneimittel in der Schicht der makromolekularen Substanz und in der Polymerisat-Folie in den jeweiligen Sättigungskonzentrationen enthalten ist (wobei die Löslichkeit des Arzneimittels in der Schicht der makromolekularen Substanz größer ist als diejenige in der Polymerisat-Schicht) und die Dicke der Schicht der makromolekularen Substanz geringer ist als die Dicke der Polymerisat-Folie. Außerdem kann, wie leicht einzusehen ist, die Arzneimittel-Abgabe durch die kombinierte Ausnutzung der Löslichkeits-Differenz von Arzneimittel und Adjuvans zwischen der Schicht der makromolekularen Substanz und der Polymerisat-Schicht, des daraus resultierenden Gleichgewichts und der Mischbarkeit des Adjuvans mit dem Arzneimittel feingesteuert werden.

15

20

25

Es ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß das Präparat gemäß der vorliegenden Erfindung auch diejenige Ausführungsform, in der sowohl die Schicht der makromolekularen Substanz als auch die Polymerisat-Schicht das Arzneimittel und das Adjuvans als Folge der Wanderung von Arzneimittel und/oder Adjuvans enthalten, sowie diejenige Ausführungsform umfaßt, in der eine der

30



3231400

- 20 -

Schichten das Arzneimittel und das Adjuvans und die andere das Arzneimittel oder das Adjuvans enthält.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, in den die Angabe "Teil(e)"

5 "Gewichtsteil(e)" bezeichnet.

Beispiel 1

Ein Dreihalskolben wird mit 96 g Isooctylacrylat, 4 g Acrylsäure und 25 g Ethylacetat, die 0,2 g Azobisisobuttersäurenitril enthalten, beschickt. Nach dem Spülen
10 mit einem Inertgas wird die Mischung unter der Inertgas-Atmosphäre zur Einleitung der Reaktion auf 60°C erhitzt, und die Reaktion wird 5 h bei 62°C bis 65°C unter tropfenweiser Zugabe von Ethylacetat und weitere
15 2 h bei 75°C bis 77°C zur Alterung durchgeführt. Danach wird eine Copolymerisat-Lösung mit einem Feststoff-Gehalt von 30 Gew.-% und einer Viskosität von 195 P, gemessen bei 30°C, erhalten.

Der vorstehenden Lösung wird Flunitrazepam in einer Menge von 5 Teilen auf 100 Teile des Feststoffs dieser
20 Lösung zugesetzt. Die erhaltene Mischung wird auf eine Antihaft-Unterlage in einer solchen Menge aufgebracht, daß die Überzugsschicht nach dem Trocknen eine Dicke von 60 µm besitzt. Das Trocknen der Überzugsschicht liefert eine Grundfolie (Tg -55°C).

25 Getrennt hiervon wird eine laminierte Folie durch Laminieren einer 50 µm dicken Folie aus einem Ethylacrylat-Vinylacetat-Copolymerisat (Gewichtsverhältnis Ethyl-

acrylat : Vinylacetat = 2 : 1; Tg -13°C), die 4 Gew.-% Diethylsebacat enthält, als der Polymerisat-Schicht-Folie, in die das Arzneimittel und das Adjuvans zu wandern vermögen, auf eine Seite einer 12,7 µm dicken, Corona-behandelten Polyester-Folie hergestellt.

Die vorbezeichnete Grundfolie wird auf die Seite der Copolymerisat-Schicht-Folie der laminierten Folie aufgebracht und aufgepreßt. Hierdurch wird ein Verbundpräparat erhalten.

10 Beispiel 2

Der Copolymerisat-Lösung, wie sie in Beispiel 1 verwendet wurde, werden 7 Teile Propatylnitrat auf 100 Teile des Feststoffs jener Lösung zugesetzt, und die erhaltene Mischung wird auf eine Antihaf-Unterlage aufgebracht, so daß die Schicht (nach dem Trocknen) eine Dicke von 40 µm besitzt. Das Trocknen liefert eine Grundfolie (Tg -55°C).

Getrennt hiervon wird eine 100 µm dicke laminierte Folie durch Coextrusion einer Mischung (Tg -25°C) aus einem Ethylen-Vinylacetat-Copolymerisat (Vinylacetat-Gehalt: 40 Gew.-%) und 10 Gew.-Teilen Olivenöl und Polyethylen hergestellt (Dicke der Ethylen-Vinylacetat-Schicht: 40 µm).

Die vorbezeichnete Grundfolie wird auf die Seite der Copolymerisat-Schicht-Folie der laminierten Folie aufgebracht und aufgepreßt. Hierdurch wird ein Verbundpräparat erhalten.

Beispiel 3

Eine aus 45 Teilen Polyisopren-Kautschuk, 15 Teilen flüssigem Paraffin, 10 Teilen Lanolin und 30 Teilen eines aliphatischen Petrolharzes bestehende Zusammen-
5 setzung wird zur Auflösung 5 h unter einem Inertgas auf 110°C bis 125°C erhitzt und dann auf 80°C abgekühlt. Dann werden 5 Teile Indomethacin in Form einer Disper-
sion in 7 Teilen Propylenglycol hinzugefügt. Die erhal-
tene Mischung wird auf eine Antihafte-Unterlage aufge-
10 bracht, so daß die Schicht eine Dicke von 100 µm be-
sitzt. Eine Grundfolie (Tg -18°C) wird erhalten.

Getrennt hiervon wird eine laminierte Folie durch Heiß-
laminieren einer 40 µm dicken Folie aus einem Vinylacetat-Butylacrylat-Methoxyethylacrylat-Copolymerisat (Ge-
15 wichtsverhältnis: 40 : 30 : 30) (Tg -33°C), das 4 Gew.-% Ethylenglycolmonosalicylat enthält, unter Druck auf eine 50 µm dicke Polyvinylidenchlorid-Folie hergestellt.

Die vorbezeichnete arzneimittelhaltige Grundfolie wird
20 auf die Seite der Copolymerisat-Schicht-Folie der laminierten Folie aufgebracht und aufgepreßt. Hierdurch wird ein Verbundpräparat erhalten.

Die Tabellen 1 bis 3 zeigen die Testergebnisse für die Verbundpräparate der Beispiele 1 bis 3.

25 Die Tabelle 1 enthält für jedes Präparat Angaben über die Zeitspanne, nach der das Arzneimittel auskristallisierte.

24.09.80

3231400

Die Tabelle 2 zeigt das Haftvermögen auf der Haut, die Haftfestigkeit des Präparats an einer Bakelit-Platte sowie die Haltbarkeit der Haftverbindung.

Die Tabelle 3 veranschaulicht die Blutwerte der Arznei-5-mitteln in zeitlichen Intervallen nach der Anwendung jeder Probe.

Die in den Tabellen 1 bis 3 bezeichneten Vergleichsbeispiele (Vgl.Bsp.) 1 bis 3 entsprechen jeweils den Beispielen 1 bis 3. Hierin wurden die Proben in der Weise hergestellt, daß die betreffenden Grundfolien unter Druck auf eine Polyester-Folie, eine Polyethylenfolie bzw. eine Polyvinylidenchlorid-Folie laminiert wurden, ohne daß eine Polymerisat-Schicht verwendet wurde.

Tabelle 1 *

15 Kristallisation bei der Lagerdauer (Tage)

	1	3	5	10	30	90
Beispiel 1	0	0	0	0	0	0
Vgl. Bsp. 1	0	0	t	t	t	H
Beispiel 2	0	0	0	0	0	0
20 Vgl. Bsp. 2	0	t	H	U	U	U
Beispiel 3	0	0	0	0	0	0
Vgl. Bsp. 3	t	t	H	H	H	H

* Lagerungsbedingungen: 25°C; 65 % relat. Luftfeucht.

0 = keinerlei Kristallisation;

25 t = teilweise Kristallisation;

H = Kristallisation etwa zur Hälfte;

U = Kristallisation der überwiegenden Menge.

24.08.00

3231400

- 24 -

Tabelle 2

Haftvermögen*				Haftfestigkeit			Haftungsdau-		
auf der Haut				an einer Bake-			er an einer		
				lit-Platte			Bakelit-Platte		
				(g/12 mm)			(min)		
jeweils nach der Lagerdauer (Tage)									
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1				10			90		
1									

- * g = gut;
 b = brauchbar;
 s = schlecht.
 ** B = Bruch (vgl. dazu die nachstehend beschriebene Bestimmungsmethode).

Die in der Tabelle angegebenen Werte für die Haftfestigkeit an einer Bakelit-Platte sowie die Haftungsdauer (Retention) an einer Bakelit-Platte wurden mittels der nachstehenden Methoden bestimmt.

Haftfestigkeit an einer Bakelit-Platte:

Eine 12 mm breite Probe wurde auf eine Bakelit-Platte aufgebracht und mit dieser unter Druck durch einmaliges Hin- und Herrollen einer 2 kg schweren Gummi-Walze haftend verbunden. Nach 30 min Lagerung wurde zur Bestim-

24-00-00

3231400

mung der Haftfestigkeit die Probe an einem Ende von der Platte abgezogen (Abziehwinkel 180°; Abziehggeschwindigkeit 300 mm/min; 20°C; relative Luftfeuchtigkeit 65 %).

Haftungsdauer (Retention) an einer Bakelit-Platte:

- 5 Ein Ende einer Probe (Breite: 10 mm; Länge: 100 mm) wurde über 20 mm auf ein Ende einer Bakelit-Platte aufgebracht, und nach 20 min Lagerung wurde eine Last von 300 g am anderen Ende der Probe angebracht, wonach die Zeit bis zum Herabfallen von der Bakelit-Platte (bei 10 40°C) gemessen wurde.

Die Bezeichnung "B" (für "Bruch") in der Tabelle 2 gibt an, daß ein Bruch zwischen der Schicht des Grundmaterials und der Folien-Schicht oder ein Grenzflächenbruch an der Bakelit-Platte auftrat.

15

Tabelle 3

Blut-Werte (ng/ml) nach einer Anwendungsdauer von
h: 0,5 1 2 5 10 24 48

20	Beispiel 1	7	14	16	14	19	18	13
	Vgl.Bsp. 1	~1	4	7	9	7	6	4
	Beispiel 2	3	6	7	8	9	8	3
	Vgl.Bsp. 2	2	3	3	4	3	3	2
	Beispiel 3	3	9	9	10	16	19	15
	Vgl.Bsp. 3	0	2	2	5	4	4	1

24.08.88

3231400

- 26 -

Bestimmung der Blut-Werte:

Jedes der medizinischen Verbundpräparate (6 cm x 6 cm) wurde auf den geschorenen Rücken eines Kaninchens (das 2 kg wog) geklebt, und die Entnahme von Blutproben
5 (3 ml) erfolgte in den angegebenen Intervallen.

Flunitrazepam-Wert:

Zu 1 ml Blut wurden 2 ml gesättigtes Ammoniumchlorid und 6 ml Toluol-Heptan (8 : 2) hinzugefügt. Nach 15 min Schütteln wurde die Mischung zentrifugiert, die organi-
10 sche Schicht wurde mit 6N HCl extrahiert, und die durch Zentrifugieren abgetrennte Extrakt-Fraktion wurde mit 6N NaOH unter Eiskühlung neutralisiert. Dazu wurden 5 ml des oben bezeichneten Lösungsmittel-Gemischs gegeben. Nach dem Eindampfen der organischen Schicht wurde
15 der Rückstand in 250 µl Ethanol gelöst und gaschromatographisch unter Verwendung von Prazepam als innerem Standard analysiert.

Propätylnitrat-Wert:

Aus den Blutproben (3 ml) wurde das Plasma abgetrennt,
20 mit jeweils 2 ml n-Hexan extrahiert, und der durch Zentrifugieren abgetrennte Extrakt wurde unter einem Inertgas auf 0,5 ml eingeengt. Das Konzentrat wurde weiter mit 1 ml Acetonitril extrahiert, die Acetonitril-Schicht wurde unter einem Inertgas zur Trockne einge-
25 engt, und der Rückstand wurde in 100 µl Benzol aufgelöst und gaschromatographisch analysiert.

Indomethacin-Wert:

Zu 1 ml Plasma wurden 2 ml 0,5M Citrat-Puffer (pH 5,0) hinzugefügt, und die Mischung wurde mit 10 ml 1,2-Di-

chloroethan extrahiert. Nach Zusatz von 2,4,6-Triphe-
nylnitrobenzol als innerem Standard zu der organischen
Schicht wurde das Lösungsmittel abdestilliert, und an-
schließend wurde Diazomethan hinzugefügt. Die Reak-
5 tionsmischung wurde gaschromatographisch auf Indometha-
cin-methylester untersucht.

Beispiel 4

Ein Dreihalskolben wird mit 93 g Isooctylacrylat, 7 g
Acrylsäure und 25 g Ethylacetat, die 0,2 g Azobisiso-
10 buttersäurenitril enthalten, beschickt. Nach dem Spülen
mit einem Inertgas wird die Mischung unter der Inert-
gas-Atmosphäre zur Einleitung der Reaktion auf 60°C
erhitzt, die Reaktion wird 7 h bei 62°C bis 65°C unter
tropfenweiser Zugabe von Ethylacetat durchgeführt, und
15 die Reaktionsmischung wird zur Alterung weitere 2 h
bei 75°C bis 77°C gehalten. Danach wird eine Copoly-
merisat-Lösung mit einer Viskosität von 460 P (30°C)
und einem Feststoff-Gehalt von 30 Gew.-% erhalten.

Der vorstehenden Lösung wird Diethyladipat in einer
20 Menge von 7 Teilen auf 100 Teile des Feststoffs dieser
Lösung zugesetzt. Die erhaltene Mischung wird auf eine
Antihalt-Unterlage in einer solchen Menge aufgebracht,
daß die Überzugsschicht (nach dem Trocknen) eine Dicke
von 30 µm besitzt. Das Trocknen der Überzugsschicht
25 liefert eine Grundfolie (Tg -50°C).

Getrennt hiervon wird eine laminierte Folie durch Lami-
nieren einer 50 µm dicken Folie aus einem Ethylacrylat-
Vinylacetat-Copolymerisat (Gewichtsverhältnis Ethyl-

24.08.80

3231400

- 28 -

acrylat : Vinylacetat = 3 : 1; Tg -17°C), die 5 Gew.-%
Flunitrazepam enthält, als der Polymerisat-Schicht-
Folie, in die das Arzneimittel und das Adjuvans zu wan-
dern vermögen, auf eine Seite einer 12,7 µm dicken,
5 Polyester-Folie hergestellt.

Die vorbezeichnete Grundfolie wird unter Druck auf die
Seite der Copolymerisat-Schicht-Folie der laminierten
Folie aufgeklebt, wodurch ein Verbundpräparat erhalten
wird.

10

Beispiel 5

Der Copolymerisat-Lösung, wie sie in Beispiel 4 verwen-
det wurde, werden 2 Teile Ethylenglycolmonosalicylat
und 4 Teile Propylenglycol auf 100 Teile des Feststoffs
jener Lösung zugesetzt, und die erhaltene Mischung wird
15 auf eine Antihaft-Unterlage aufgebracht, so daß die
Schicht (nach dem Trocknen) eine Dicke von 40 µm be-
sitzt. Auf diese Weise wird eine Grundfolie erhalten.

Getrennt hiervon wird eine 100 µm dicke laminierte
Folie durch Coextrusion eines Ethylen-Acrylsäure-Co-
20 polymerisats (Acrylsäure- Gehalt: 12 Gew.-%; Tg -10°C),
das 5 Gew.-Teile Indomethacin enthält, und Polyethylen
hergestellt (Dicke der Copolymerisat-Folie: 50 µm).

Die vorbezeichnete Grundfolie wird unter Druck auf die
Seite der Copolymerisat-Schicht-Folie der laminierten
25 Folie aufgeklebt, wodurch ein Verbundpräparat erhalten
wird.

Beispiel 6

Eine aus 45 Teilen Polyisopren-Kautschuk, 15 Teilen flüssigem Paraffin, 10 Teilen Lanolin und 30 Teilen eines aliphatischen Petrolharzes bestehende Zusammensetzung wird zur Auflösung 5 h unter einem Inertgas auf 110°C bis 125°C erhitzt und dann auf 80°C abgekühlt. Dann werden 8 Teile Dimethylsulfoxid hinzugefügt, und die erhaltene Mischung wird auf eine Antihalt-Unterlage aufgebracht, so daß die Schicht eine Dicke von 50 µm besitzt. Eine Grundfolie (Tg -48°C) wird erhalten.

Getrennt hiervon wird eine laminierte Folie durch Heißlaminieren einer 40 µm dicken Folie aus Polyvinylacetat (Tg 33°C), das 12 Gew.-% Propatylnitrat enthält, unter Druck auf eine 50 µm dicke Polyvinylidenchlorid-Folie hergestellt.

Die vorbezeichnete Grundfolie wird unter Druck auf die Seite der Polyvinylacetat-Schicht-Folie der laminierten Folie aufgeklebt, wodurch ein Verbundpräparat erhalten wird.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Testergebnisse für die Verbundpräparate der Beispiele 4 bis 6.

Die Tabelle 4 enthält für jedes Präparat Angaben über die Zeitspanne, nach der das Arzneimittel auskristallisierte, und die Tabelle 5 zeigt die Blut-Werte der Arzneimittel in Kaninchen.

Die in den Tabellen 4 und 5 bezeichneten Vergleichsbeispiele (Vgl.Bsp.) 4 bis 6 entsprechen jeweils den Bei-

24.08.82

3231400

- 30 -

spielen 4 bis 6 und beziehen sich auf die Fälle, in denen die betreffenden Polymerisat-Schichten für sich allein verwendet wurden. Wenn in den Vergleichsbeispielen die Proben nur schlecht auf der Haut hafteten, wurden sie mit Klebeband befestigt.

Die Bestimmung der Blut-Werte erfolgte in der gleichen Weise, wie sie für die Beispiele 1 bis 3 beschrieben wurde.

Tabelle 4 *

10 Kristallisation bei der Lagerdauer (Tage)

	1	2	4	10	30
Beispiel 4	0	0	0	0	0
Vgl.Bsp. 4	t	H	Ü	K	K
Beispiel 5	0	0	0	0	0
15 Vgl.Bsp. 5	0	t	H	Ü	Ü
Beispiel 6	0	0	0	0	0
Vgl.Bsp. 6	0	t	H	H	H

* Lagerungsbedingungen: 25°C; 65 % relat. Luftfeucht.

0 = keinerlei Kristallisation;
 20 t = teilweise Kristallisation;
 H = Kristallisation etwa zur Hälfte;
 Ü = Kristallisation der überwiegenden Menge;
 K = kristallisiert.

Tabelle 5

Blut-Werte (ng/ml) nach einer Anwendungsdauer von

h: 0,5 1 2 5 10 24 48

	Beispiel 4	3	8	18	22	22	21	7
5	Vgl.Bsp. 4	0	2	6	7	6	3	4
	Beispiel 5	1	3	8	9	7	8	7
	Vgl.Bsp. 5	0	0	3	3	4	4	4
	Beispiel 6	5	10	15	18	15	16	12
	Vgl.Bsp. 6	2	4	4	3	2	1	1